Deutscher Bundestag **Drucksache 18/13316**

18. Wahlperiode 31.07.2017

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Kleine Anfrage

der Abgeordneten Kathrin Vogler, Sabine Zimmermann (Zwickau), Katja Kipping, Azize Tank, Harald Weinberg, Birgit Wöllert, Pia Zimmermann und der Fraktion DIE LINKE.

Mögliche Unzulänglichkeiten bei der Zulassung von Antidepressiva

Zum Schutz der Patientinnen und Patienten haben Arzneimittelhersteller vor der behördlichen Zulassung ihrer Präparate auch das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei deren Einnahme zu belegen. Nach der Marktzulassung sind unerwünschte Nebenwirkungen an die zuständige Behörde sowie an den Hersteller zu melden. Dieses System zur Risikominimierung funktioniert jedoch dann nicht in dem aus Patientensicht erwünschten Umfang, wenn zum Beispiel von der Pharmaindustrie bezahlte Gutachter dazu beitragen, mögliche Gefährdungen zu verschleiern oder wenn die Aufsichtsbehörde nicht handelt.

Am Beispiel der SSRI-Antidepressiva (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) ist zu verfolgen, dass sie nach ihrer Zulassung in den späten achtziger und neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts zur medikamentösen Standardtherapie bei der Behandlung von Depressionen in Deutschland wurden (Dr. Wolfgang Novak, Andreas Erfurth, psychopraxis. neuropraxis 1/2017). Schätzungen des Arzneiverordnungs-Report 2016 zufolge wurden in Deutschland im Jahr 2014 ca. 1,44 Milliarden Tagesdosen Antidepressiva verordnet. Die Verordnungszahlen haben sich in den 15 Jahren zuvor mehr als verdreifacht (ebenda). Diese Medikamenten-Gruppe hat somit eine große Bedeutung in der täglichen Verschreibungspraxis und der Therapie von psychischen Erkrankungen in Deutschland. Schon daher sollte die Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Medikamente im herausragenden Interesse der Aufsichtsbehörden liegen.

In Fachkreisen sind die SSRI-Antidepressiva seit ihrer Zulassung umstritten: Schon 1990 wurde in einem Fachartikel über gesteigerte Suizidalität nach der Einnahme des SSRI-Wirkstoffs Fluroxetine (Medikament: Prozac®, Fluctin®) berichtet (s. Martin Teicher, 1990: Emergence of Intense Suicidal Preoccupation During Fluoxetine Treatment. Am. J. Psychiatry 1990,147, p. 207-210). Ein Jahr später hatte die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) eine öffentliche Sitzung zum Suizidrisiko unter SSRI-Antidepressiva abgehalten (FDA Pychopharmacological Drug Advisory Committee Meeting, 20. September 1991), in der Hinterbliebene über tragische Suizide ihrer Angehörigen nach Einnahme dieser Medikamente berichteten.

In Deutschland hingegen wurde Fluctin® erst 1990 unter nach Presseberichten fragwürdigen Umständen zugelassen, wie die „SÜDDEUTSCHE ZEITUNG“ berichtete (SÜDDEUTSCHE ZEITUNG vom 16./17. Februar 2013, Wochenendreportage V2/3: „Die Pille zum Glück“). Mindestens zwei Mitglieder der Zulassungskommission hatten demnach Kontakt mit dem pharmazeutischen Unternehmen Eli Lilly, obwohl dies nach den Regularien streng verboten ist. Zuvor war

dem Medikament bereits zweimal die Zulassung versagt worden, da es nicht ausreichend geprüft worden sei (vgl. Antrag auf Zulassung des Arzneimittels Fluctin, BGA, Schreiben vom 26. April 1988).

Eines der beiden Mitglieder der Zulassungskommission für Fluctin® war 1995 Gutachter eines weiteren SSRI-Antidepressivums mit dem Produktnamen Zoloft® (Wirkstoff: Sertralin). Durch ein Klageverfahren in Deutschland gegen das US-Pharmaunternehmen Pfizer, den Lizenzinhaber von Zoloft®, wurden Ende 2013 Unterlagen aus der internen INDIE-Datenbank zutage gefördert (siehe: Serious Clinical Trial Cases, Drug: Sertralin, Pfizer International – INDIE-Database, 25. April 1994, Cut-Off-Date : 1. September 1993); mit sämtlichen schweren Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE) aus klinischen Studien, die bis zum 1. September 1993 von Pfizer gesponsert wurden. Diese geben Hinweise darauf, dass die Risiken von Zoloft® im Zulassungsverfahren möglicherweise gezielt verschleiert worden sein könnten. Denn ca. 90 Prozent der Fälle von schweren Nebenwirkungen von Zoloft® aus klinischen Studien wurden bei der Bewertung der Risiken weder im Zulassungsantrag noch im Gutachten berücksichtigt.

Während sich in den klinischen Studien unter Zoloft® mehr als 150 Fälle von Suizidversuchen, vollendeter Suizide und Suizidalität ereignet hatten (s. INDIE-Database, 25. April 1994), wurden im Klinischen Gutachten zu Sertralin (vom 15. Dezember 1995, Seite 51) und im Zulassungsantrag nur 15 Fälle genannt (International Registration Dossier, Overall Clinical Summary, Section 5 Safety of Sertralin, Seite 565). Da die Prüfärztinnen und -ärzte, die die Studien geleitet hatten, in fast allen Fällen keinen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung angenommen hatten, wurden diese bei der Bewertung der Risiken ausselektiert, darunter auch sämtliche acht Fälle vollendeter Suizide (vgl. INDIE- Database, Serious Adverse Event: Suicide) unter Zoloft®. Als Suizid-Ursache wurde „unbekannt“, die Krankheit oder andere Gründe angegeben und daher blieben diese Fälle bei der Bewertung ausgeschlossen. Es besteht daher aus Sicht der Fragesteller der dringende Verdacht, dass das Medikament Zoloft® somit im Zulassungsverfahren vom pharmazeutischen Unternehmen nicht ausreichend geprüft wurde, wie es das Gesetz in § 25 AMG vorschreibt.

Auf gleiche Weise verfahren wurde in den Periodic Safety Update Reports (PSUR) zu Zoloft®, die regelmäßig nach der Zulassung an die Aufsichtsbehörden eingereicht werden müssen. Auch hier wurden bis zum Jahr 2005 nur jene Fälle schwerer Nebenwirkungen aus klinischen Studien betrachtet, die nach Ansicht Pfizers oder der Prüfärzte im Zusammenhang mit der Behandlung gestanden hatten (vgl. Worldwide Safety, Pfizer Inc., Periodic Safety Update Reports, 1. September 1999 - 31. August 2005). Da 2006 der Patentschutz für Zoloft® abgelaufen ist, ist nach Einschätzung der Fragesteller davon auszugehen, dass nach dem Jahr 2006 kaum weitere klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt worden sind, sodass eine umfassende Prüfung der Risiken von Zoloft® unter Einbeziehung sämtlicher Nebenwirkungen auch nach der Zulassung nach Auffassung der Fragesteller sehr wahrscheinlich nicht stattgefunden hat.

Nach Ansicht der Fragesteller gibt es somit bezüglich des Zulassungsverfahrens erhebliche Zweifel. Da das Arzneimittelgesetz zwingend vorschreibt, dass die Zulassung entzogen oder das Ruhen angeordnet werden muss, wenn nachträglich bekannt wird, dass im Zulassungsverfahren unzureichend geprüft wurde (vgl. § 30 AMG und § 25 AMG), stellt sich für die Fragesteller die Frage, warum bislang von der Zulassungs- und Aufsichtsbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), kein Entzug der Zulassung erfolgt ist. Für die Fragesteller ist es nicht völlig nachvollziehbar, dass die Aufsicht hier bislang nichts unternommen hat, obwohl das BfArM schon im Frühjahr 2014 über die von einem Hinterbliebenen, dessen Ex-Frau sich unter der Therapie mit Zoloft® das Leben genommen hatte, vermutete Verschleierung der Risiken durch das pharmazeutische Unternehmen im Zulassungsantrag von Zoloft® in Kenntnis gesetzt wurde (das Schreiben vom 20. März 2014 liegt den Fragestellenden vor).

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Wir fragen die Bundesregierung:

1. Ist die Bundesregierung nach wie vor der Ansicht, dass die SSRI-Antidepressiva sicher und unbedenklich sind im Sinne des § 5 AMG?

2. Ist die Bundesregierung der Ansicht, dass die SSRI-Antidepressiva bei ihrer Zulassung ausreichend nach dem Stand der Wissenschaft von den pharmazeutischen Unternehmen geprüft wurden?

   Falls ja, erfolgte die Prüfung nach Kenntnis der Bundesregierung unter Einbeziehung sämtlicher verfügbarer Daten über schwerwiegende Nebenwirkungen aus klinischen Studien?

   Falls nicht sämtliche Daten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen unter dem zu prüfenden Medikament einbezogen wurden, wie hoch war nach Kenntnis der Bundesregierung der Anteil der schweren Nebenwirkungen in klinischen Studien, die bei der Bewertung der Risiken nicht berücksichtigt wurden, für die verschiedenen SSRI-Antidepressiva?

3. Ist die Bundesregierung – unter Berücksichtigung der aktuell bekannten Informationen zum Stand des Wissens, das zum Zeitpunkt der Zulassung von Zoloft® im Jahr 1996 vorlag; insbesondere unter Berücksichtigung der internen Daten zu sämtlichen Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Zoloft® – der Ansicht, dass Zoloft® vom pharmazeutischen Unternehmen Pfizer nach damaliger Gesetzeslage ausreichend im Sinne des § 25 Arzneimittelgesetz geprüft wurde?

   Falls ja, ist das Ausselektieren von 90 Prozent der Fälle von Suizidversuchen, vollendeter Suizide und Suizidalität unter Zoloft® aus klinischen Studien bei der Bewertung der Risiken von Zoloft® nach Ansicht der Bundesregierung allein kein hinreichender Tatbestand, um die Gültigkeit und Aussagekraft der Bewertung durch das pharmazeutische Unternehmen in Zweifel zu ziehen?

4. Wie bewertet die Bundesregierung die Wirksamkeit und den patientenorientierten Nutzen der verschiedenen SSRI-Antidepressiva?

   Welche Rückschlüsse zieht sie aus der 2008 veröffentlichten Metaanalyse, die – gemessen mit der 52 Punkte umfassenden HAMILTON-Skala – demnach für SSRI nur 1,8 Punkte über den unter Placebo erzielten Werten erbrachte, und wie bewertet die Bundesregierung, dass das Ergebnis zwar statistisch signifikant sei, aber deutlich unter dem Grenzwert für relevante klinische Wirksamkeit bleibe (https://www.arznei-telegramm.de/html/2008_03/0803028_01.html)?

5. Inwiefern unterscheiden sich die einzelnen SSRI hinsichtlich Wirksamkeit/Nutzen und bei schweren Nebenwirkungen (insbesondere Suizide und Suizidalität) nach Kenntnis der Bundesregierung voneinander (bitte konkrete Daten angeben)?

6. Inwiefern spielt bei der Entscheidung für das Ruhen oder den Widerruf einer Zulassung das Nutzen-Risiko-Verhältnis eine Rolle, und was bedeutet das nach Ansicht der Bundesregierung angesichts der zitierten kaum als relevant eingeschätzten Wirksamkeit von SSRI im Verhältnis zu dem bekannten Nebenwirkungsprofil?

7. Inwiefern und seit wann sind nach Kenntnis der Bundesregierung Warnungen vor Suiziden und Suizidalität in den Gebrauchsinformationen von SSRI-Antidepressiva enthalten, und wie und wann wurde die Ärzteschaft hierüber unterrichtet?

8. Wie wurden nach Kenntnis der Bundesregierung die Öffentlichkeit und die Ärzteschaft zeitnah nach der Entscheidung der Europäischen Kommission (C(2005) 3256 vom 19. August 2005) zum Anbringen von Warnhinweisen bezüglich des Suizidrisikos für sämtliche SSRI Antidepressiva über die potentielle Gefährdung durch diese Arzneimittel informiert?

   Welche Pressemitteilungen sowie Rote-Hand-Briefe sind der Bundesregierung diesbezüglich bekannt?

9. Inwiefern sollte nach Ansicht der Bundesregierung ein Arzneimittel, das keine oder eine sehr geringe therapeutische Wirkung aufweist, überhaupt zugelassen sein, wenn im Gegenzug schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen bekannt sind?

10. Wurden von der Aufsichtsbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), auch die Daten aus der internen Datenbank INDIE zu sämtlichen schweren Nebenwirkungen aus klinischen Studien zu Zoloft® bei der Entscheidung über die Zulassung einbezogen?

    Waren diese regulärer Teil des Zulassungsantrags des Herstellers?

    Wo ist dies in welcher Form dokumentiert?

11. Ist der Bundesregierung ein Sicherheitshinweis für Fluctin® bekannt?

    Aus welchem Jahr datiert dieser?

    Inwiefern unterscheidet er sich nach Kenntnis der Bundesregierung von einem entsprechenden Sicherheitshinweis für Zoloft®?

12. Wie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die Frage eines Antragstellers, der den Entzug oder die Anordnung des Ruhens der Zulassung von Zoloft® beantragte, zu den rechtlichen Voraussetzungen dafür beantwortet?

    Falls keine Antwort darauf erfolgt sein sollte, warum nicht?

13. Warum waren nach Ansicht der Bundesregierung die Voraussetzungen für das Anordnen des Ruhens der Zulassungen für zahlreiche Generika-Präparate durch die Zulassungsbehörde BfArM im Skandal um gefälschte Studien der indischen Firma GVK-Bioscience gegeben?

    Rechtfertigt vor diesem Hintergrund nach Ansicht der Bundesregierung eine fehlende Berücksichtigung des größten Teils der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE) unter Zoloft® aus von Pfizer gesponserten klinischen Studien im Zulassungsgutachten und dem Zulassungsantrag von Pfizer nicht ebenfalls das Anordnen des Ruhens der Zulassung oder nicht sogar deren vollständigen Entzug?

    Gibt es zwischen beiden Fällen einen ausschlaggebenden Unterschied in der rechtlichen Beurteilung des Sachverhalts?

    Worin liegt zwischen den beiden Fällen der ausschlaggebende Unterschied?

14. Haben nach Kenntnis der Bundesregierung neben medizinischen und juristischen Überlegungen auch politische oder ökonomische Erwägungen bei der Entscheidung über den Antrag auf Anordnung des Ruhens der Zulassung von Zoloft® Berücksichtigung gefunden?

    Wenn ja, welche?

15. Inwiefern gab es Befürchtungen der Bundesregierung, dass der Entzug der Zulassung oder das Anordnen des Ruhens für das Medikament Zoloft® des amerikanischen Pharmaunternehmens Pfizer ungünstige wirtschaftliche Folgen für die deutsche Wirtschaft haben könnte oder auf politischer Ebene das Verhältnis zu den USA belasten könnte?

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

16. Wurden neben dem Zulassungsgutachten und den Periodic Safety Update Reports weitere Berichte zur Unbedenklichkeit des Arzneimittels Zoloft® bei der Aufsichtsbehörde vorgelegt?

    Wurden hierin ebenfalls nur die Nebenwirkungen aus klinischen Studien berücksichtigt, bei denen der pharmazeutische Unternehmer oder die Prüfärzte einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung vermuteten, während der Großteil der schweren Nebenwirkungen aus klinischen Studien jedoch aussortiert und unberücksichtigt gelassen wurden?

17. Existieren nach Erkenntnissen der Bundesregierung Bewertungen zur Unbedenklichkeit und zum positiven Risiko-Nutzen-Verhältnis für das Medikament Zoloft®, basierend auf klinischen Studien, in denen sämtliche schwere Nebenwirkungen unabhängig von der Frage der Kausalität berücksichtigt wurden?

18. Liegen der Aufsichtsbehörde BfArM auch die Daten zu sämtlichen schweren Nebenwirkungen aus der internen INDIE-Datenbank zu sämtlichen klinischen Studien zu Zoloft® vor, die nach dem 1. September 1993 vom Unternehmen Pfizer gesponsert wurden?

19. Wie hoch ist nach Kenntnis der Bundesregierung das relative Suizid-Risiko von Zoloft® im Vergleich mit Scheinpräparaten (Placebo) auf Basis sämtlicher Daten der internen INDIE-Datenbank zu klinischen Studien?

20. Wie hoch war nach Kenntnis der Bundesregierung der Anteil der sonstigen schweren Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE) unter Zoloft® in sämtlichen klinischen Studien nach den Daten der internen INDIE-Datenbank nach dem 1. September 1993 (bitte nach Art und Häufigkeit auflisten)?

21. Sind der Bundesregierung Zeitungsberichte über Äußerungen des seinerzeit für die Zulassung von Fluctin® zuständigen Vorsitzenden der Zulassungskommission im Bundesgesundheitsamt bekannt, der Jahrzehnte später erklärt haben soll, dass „nach den Daten, die wir heute kennen, die Zulassung (von Fluctin®) keine gute Entscheidung war.“ (siehe SÜDDEUTSCHE ZEITUNG vom 16./17. Februar 2013)?

22. Welche Fachartikel hat der heutige Präsident des BfArM, Prof. Dr. Karl Broich, nach Kenntnis der Bundesregierung zu SSRI-Antidepressiva vor und nach deren Zulassung verfasst?

23. Welche gemeinsamen Veröffentlichungen des damaligen Gutachters im Zulassungsverfahren von Sertralin (Zoloft®) und des heutigen Präsidenten der Aufsichtsbehörde, Prof. Dr. Karl Broich, sind der Bundesregierung bekannt?

24. Sind der Bundesregierung Verstöße gegen die Geschäftsordnung der damaligen Zulassungsbehörde, also des Bundesgesundheitsamtes, bekannt, bei denen Mitglieder der Zulassungskommission während der Prüfung der Zulassung von Prozac® unzulässigerweise Kontakte zum Herstellerunternehmen unterhielten?

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

25. Welche Äußerungen und Veröffentlichungen des heutigen Leiters der Aufsichtsbehörde, Prof. Dr. Karl Broich, in Bezug auf die kritische Publikation von Prof. Kirsch (Kirsch, I., Deacon, B. J. et al., (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med. 5(2), e45) sind der Bundesregierung bekannt, die aus seiner Zeit beim BfArM stammen?

    Welche Rückschlüsse zieht die Bundesregierung aus dessen Äußerung „the CHMP is of the opinion that, as no public health concerns have been identified, no regulatory action is necessary on the basis of Kirsch et al.'s findings." in dem Artikel zu der Publikation von Kirsch aus dem Jahr 2009 (K. Broich (2009) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment on efficacy of antidepressants. Eur Neuropsychopharmacol. 2009 May;19(5):305-8), und welche Auswirkungen könnte diese Einschätzung nach Ansicht der Bundesregierung auf eine unabhängige Prüfung des Antrages auf Ruhen der Zulassung für das Medikament Zoloft® durch das BfArM haben?

26. Welche argumentative Unterstützung erhielt der heutige Leiter der Aufsichtsbehörde BfArM, Prof. Dr. Karl Broich, nach Kenntnis der Bundesregierung in dieser wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit den Äußerungen von Prof. Kirsch vom damaligen Gutachter im Zulassungsverfahren von Sertralin (Zoloft®)?

27. Welche Aufgabe hat nach Kenntnis der Bundesregierung der Präsident der Arzneimittelbehörde BfArM, Prof. Broich, heute im Rahmen der Prüfung, ob das Zulassungsverfahren des SSRI-Antidepressivums Zoloft® zu beanstanden sei?

28. Welche Möglichkeiten sieht die Bundesregierung, eine zweifelsfrei unabhängige Überprüfung der Korrektheit des Zulassungsverfahrens zu garantieren?

29. Welche Möglichkeiten sieht die Bundesregierung, die Notwendigkeit eines Entzugs oder der Anordnung des Ruhens der Zulassung von Zoloft® unzweifelhaft unabhängig prüfen zu lassen?

30. Teilt die Bundesregierung die Auffassung der Fragesteller, dass sowohl Prof. Broich als auch ein damaliges Mitglied der Zulassungskommission in Bezug auf die SSRI-Antidepressiva ein starkes gemeinsames Interesse daran haben, dass das Zulassungsverfahren von Zoloft® nicht in Kritik kommt, da beide maßgeblichen Anteil an der aktuellen Position der Aufsichtsbehörde haben und ein Ruhen oder eine Einschränkung der Zulassung eines SSRI-Antidepressivums ihren Ruf beschädigen könnten?

Berlin, den 31. Juli 2017

Dr. Sahra Wagenknecht, Dr. Dietmar Bartsch und Fraktion

Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.

Satz: Satzweiss.com Print, Web, Software GmbH, Mainzer Straße 116, 66121 Saarbrücken, www.satzweiss.com
Druck: Printsystem GmbH, Schafwäsche 1-3, 71296 Heimsheim, www.printsystem.de
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlag GmbH, Postfach 10 05 34, 50445 Köln, Telefon (02 21) 97 66 83 40, Fax (02 21) 97 66 83 44, www.betrifft-gesetze.de
ISSN 0722-8333